

Eisen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen aan generieke anti-epileptica

M. Maliepaard, Y.A. Hekster, A. Kappelle, E.P. van Puijenbroek, A. Elferink, J. Welink, C.C. Gispen-de Wied en J.F.F. Lekkerkerker

Rondom de behandeling van epilepsie is momenteel veel discussie of uitwisseling tussen een anti-epileptisch merkgeneesmiddel en een generiek geneesmiddel straffeloos kan plaatsvinden. Door de strenge eisen die worden gesteld aan generieke producten is naar de mening van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen uitwisseling tussen beide producten op farmacologische gronden gerechtvaardigd en geen reden om aan therapeutische equivalentie te twijfelen.

Desondanks wordt er toch gerapporteerd over toename van aanvalsfrequentie of veranderingen in het patroon na switchen van een spécialité wat te maken kan hebben met andere factoren dan de eventueel farmacologische. Therapietrouw, farmacokinetische interacties of een verhoogde gevoeligheid voor een epileptische aanval door niet-epileptogene comedicaatie kunnen een belangrijke rol spelen. Indien er echter een vermoeden bestaat van generiekgerelateerde bijwerkingen van anti-epileptica, worden voorschrijvers en apothekers dringend verzocht dit te melden aan Lareb (www.lareb.nl), zodat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, indien noodzakelijk, passende maatregelen kan treffen. (*Tijdschr Neurol Neurochir* 2008;109:34-40)

Inleiding

Epilepsie is een functiestoornis in de hersenen, die zich kenmerkt door epileptische aanvallen als gevolg van het plotseling en ongecontroleerd ontladen van een populatie hersencellen. Naar schatting hebben circa 80.000 mensen in Nederland epilepsie en worden er per jaar ongeveer 5.000-8.100 nieuwe diagnoses gesteld.¹ Dit betekent dat ongeveer 1 op de 200 mensen in Nederland epilepsie heeft.

Meestal kunnen de epileptische aanvallen goed worden bestreden met anti-epileptische medicatie en wordt meer dan de helft van de patiënten aanvalsvrij. Een zeker risico op aanvallen blijft echter altijd bestaan. Van anti-epileptica zijn een aantal generieke uitvoeringen op de markt, waarvan carbamazepine en valproïnezuur al geruime tijd. Momenteel is er veel discussie of uit-

wisseling tussen een anti-epileptisch merkgeneesmiddel en een generiek straffeloos kan plaatsvinden, waarbij bioequivalentienormen, variabiliteit in blootstelling, leveringsproblemen van generieken, kosten van bijwerkingen, en mogelijke juridische problemen bij patiënten die geen toestemming verlenen voor omzetting als mogelijk probleem worden aangehaald.²⁻⁶ Verder is het niet duidelijk wat de gevolgen zijn in termen van mogelijke bijwerkingen, kosten, en gevolgen voor de patiënt.⁷⁻⁹

Generieke uitwisseling valt in Nederland in principe onder de verantwoordelijkheid van de voorschrijvende apotheker. In een recent gepubliceerd standpunt stelt de American Academy of Neurology echter dat naar hun mening toestemming van zowel de voorschrijver als de patiënt nodig is, voordat generieke

Auteurs: dhr. dr. M. Maliepaard, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, dhr. prof. dr. Y.A. Hekster, Apotheek, en dhr. dr. A. Kappelle, afdeling Neurologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen, dhr. dr. E.P. van Puijenbroek, afdeling Analyse, Lareb, Den Bosch, dhr. dr. A. Elferink, dhr. drs. J. Welink, mw. dr. C.C. Gispen-de Wied, en dhr. dr. J.F.F. Lekkerkerker, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. M. Maliepaard, senior farmacokinetisch beoordelaar College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Universitair Medisch Centrum St Radboud, postbus 9101, 6500 HB Nijmegen, tel: +31 (0)24 361 98 77, e-mailadres: m.maliepaard@aig.umcn.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Ontvangen 25 september 2007, geaccepteerd 4 december 2007.

uitwisseling van anti-epileptica zou mogen plaatsvinden.¹⁰ De Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie stellen dat generiekuitwisseling een zorgvuldige begeleiding van en voorlichting aan de patiënt en zonodig overleg met de voorschrijver vereist, en stellen dat het belangrijk is dat er continuïteit is in de vorm van de aflevering (generiek of spécialité).¹

Het is begrijpelijk dat in het veld zorgen worden geuit over generieke omzetting van anti-epileptica. Veel anti-epileptica zijn immers geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte. Daarnaast kunnen de gevolgen van een epileptische aanval groot zijn, zowel fysiek als sociaal. Er is dus alle reden om kritisch naar generieke uitwisseling van anti-epileptica te kijken. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) hecht hier zeer aan en vindt de discussie belangrijk. Dit artikel belicht dit vraagstuk en gaat in op de voorwaarden waaraan generische substitutie moet voldoen.

Generiek is uitwisselbaar

Wanneer het patent of de beschermingsperiode van 10 jaar van een geneesmiddel is verlopen, is het mogelijk dat van dat middel generieke vormen op de markt worden gebracht. Hierbij ontstaat dan de situatie dat patiënten niet meer met het oorspronkelijke middel (spécialité, merkgeneesmiddel) worden behandeld, maar dat er generieke uitwisseling plaatsvindt. Hierbij wordt het merkgeneesmiddel uitgewisseld met een middel met een identiek werkzaam bestanddeel.

Naast generieke uitwisseling bestaat ook de terminologie therapeutische substitutie. Hierbij wordt het geneesmiddel gesubstitueerd door een ander middel uit dezelfde therapeutische klasse. Over deze vorm van substitutie kan het CBG geen oordeel geven, omdat slechts zelden vergelijkend klinisch onderzoek is uitgevoerd. Dit aspect wordt in dit artikel buiten beschouwing gelaten, maar het standpunt hierover is elders verwoord.¹¹

Een generiek is een product met hetzelfde werkzame bestanddeel, dezelfde sterkte en ook dezelfde farmaceutische vorm als het merkgeneesmiddel (farmaceutisch gelijkwaardig). Als de fabrikant van het generieke middel kan aantonen dat de plasmablootstelling in de tijd van dit product gelijk is aan dat van het merkgeneesmiddel (dat wil zeggen dat de middelen bioequivalent zijn) wordt het generiek als therapeutisch equivalent beschouwd. Daardoor kan de firma zich voor de werkzaamheid en veiligheid beroepen op de klinische onderzoeken die zijn verricht met het merk-

geneesmiddel. Het beoordelen van bioequivalentie, en zodoende therapeutische equivalentie van generieke producten ten opzichte van het merkgeneesmiddel, is één van de taken van het CBG.

Een gelijke plasmablootstelling in de tijd van 2 producten, gedefinieerd door de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) en maximale plasmaconcentratie (C_{max}), heet bioequivalentie. Het onderliggende principe waarom bioequivalentie wordt toegepast om therapeutische equivalentie aan te tonen, is dat er altijd een relatie is tussen het plasmaconcentratie-tijdprofiel en de effectiviteit en toxiciteit van een geneesmiddel. Dit betekent dat wanneer het concentratie-tijdprofiel van de werkzame stof van het generieke middel gelijk is aan dat van het merkgeneesmiddel, de werkzaamheid en de bijwerkingen ook gelijk zullen zijn.

Voor systemisch werkende geneesmiddelen, met veelal orale toedieningsvormen, wordt een gelijke blootstelling in de tijd aangetoond via bioequivalentieonderzoeken. Een bioequivalentieonderzoek is in de regel een onderzoek met een tweeweg gekruiste proefopzet ('cross-over design'), dat meestal wordt uitgevoerd met gezonde vrijwilligers. De proefpersonen krijgen het generieke product en het merkgeneesmiddel toegediend in een willekeurige volgorde, met daartussen een uitwasperiode. Voor en na de inname van het middel wordt op reguliere tijdstippen de plasmaconcentratie gemeten. Essentieel bij deze onderzoeksopzet is dat dezelfde werkzame stof afkomstig van de 2 verschillende formuleringen binnen eenzelfde individu worden vergeleken. Het individu is hiermee zijn/haar eigen controle. De vergelijking van de farmacokinetiek van het werkzame bestanddeel moet voldoen aan strenge Europese eisen met betrekking tot de AUC en de C_{max} , die in deze onderzoeken als belangrijkste parameters voor de mate en snelheid van absorptie worden vastgesteld.¹² De gestelde eisen in Europa met betrekking tot bioequivalentie zijn vergelijkbaar met die in andere westerse landen, zoals de Verenigde Staten en Canada. In alle gevallen moeten de AUC en de C_{max} voor het generiek en het merkgeneesmiddel gelijk zijn, waarbij het 90% betrouwbaarheidsinterval van de ratio $AUC_{generiek}/AUC_{spécialité}$ en $C_{max-generiek}/C_{max-spécialité}$ moet liggen binnen 0,80-1,25. Deze grenzen zijn gebaseerd op de mogelijke klinische relevantie van een veranderde blootstelling en zijn internationaal als zodanig aanvaard. Verdere aandachtspunten binnen een bioequivalentieonderzoek zijn een goede en gevalideerde analytische methode, voldoende power van het onderzoek en 'Good Clinical Practice'/'Good Laboratory Practice' (GCP/GLP)-condities.

Tabel 1. Overzicht van de in Nederland verkrijgbare spécialité en generieke anti-epileptische geneesmiddelen voor orale toediening.

Werkzame stof	Spécialité	Formulering	Generiek geregistreerd
carbamazepine	Tegretol®	IR, tablet	ja
carbamazepine	Tegretol®	IR, suspensie	ja
carbamazepine	Tegretol® CR	CR, tablet	ja
clobazam	Frisium®	IR, tablet	nee
clonazepam	Rivotril®	IR, tablet	nee
diazepam	Stesolid®	IR, tablet	ja
ethosuximide	Ethymal®	EC, capsule	nee
ethosuximide	Ethymal®	IR, suspensie	nee
felbamaat	Taloxa®	IR, tablet	nee
felbamaat	Taloxa®	IR, suspensie	nee
fenobarbital	Fenobarbital	IR, tablet	ja*
fenytoïne	Diphantoïne®	IR, tablet	nee
gabapentine	Neurontin®	IR, capsule, tablet	ja
pregabaline	Lyrica®	IR, capsule	nee
lamotrigine	Lamictal®	IR, capsule, tablet	ja
lamotrigine	Lamitor®	IR, dispergeerbaar tablet	ja
levetiracetam	Keppra®	IR, tablet	nee
levetiracetam	Keppra®	IR, drank	nee
nitrazepam	Mogadon®	IR, tablet	ja
oxcarbazepine	Trileptal®	IR, tablet	ja
oxcarbazepine	Trileptal®	IR, suspensie	nee
primidon	Mysoline®	IR, tablet	nee
topiramaat	Topamax®	IR, tablet, capsule	ja
valproïnezuur	Depakine®	IR, tablet	ja
valproïnezuur	Depakine® Enteric	EC, tablet	ja
valproïnezuur	Depakine® Chrono	CR, tablet	ja
valproïnezuur	Depakine® Chronosphere	CR, granulaat	ja
valproïnezuur	Propymal®**	EC, capsule	nee
valproïnezuur	Orfiril®***	CR, capsule	***
vigabatrine	Sabril®	IR, tablet	nee
vigabatrine	Sabril®	IR, granulaat	nee

IR='immediate release', CR='controlled release', EC='enteric coated' (maagsapersistent), *=geen spécialité op de markt, **=geregistreerd als farmaceutisch gelijkwaardig met Depakine® Retard (Depakine® Retard is niet op de Nederlandse markt), en ***=geregistreerd als generiek van en therapeutisch equivalent aan Depakine® Chrono.

Tabel 2. Carbamazepine en valproaat generieke geneesmiddelen die vóór 1986 zijn geregistreerd.

Product	RVG-nummer
carbamazepine (Katwijk Farma BV), tabletten 100 en 200 mg, suspensie 20 mg/ml	10780, 09884, 09196
carbamazepine (TEVA Pharmachemie), tablet 200 mg	55157
natriumvalproaat (Sanofi-Aventis), maagsapresistente tablet 300 mg	55290
natriumvalproaat (Katwijk Farma BV), maagsapresistente tabletten 150, 300 en 600 mg, drank 300 mg/5 ml	55564, 55565, 55566, 55567
natriumvalproaat (TEVA Pharmachemie), maagsapresistente tablet 300 mg	11139

Wanneer inactieve andere bestanddelen van een geneesmiddel een rol spelen bij de absorptie van de werkzame stof, komt dit naar voren in het bio-equivalentieonderzoek. De concentratie-tijdprofielen verschillen dan, en wanneer de 90% betrouwbaarheidsintervallen niet voldoen aan de gestelde eisen is registratie als generiek geneesmiddel niet mogelijk. In geval van speciale formuleringen, zoals producten met een gecontroleerde afgifte, gelden aanvullende eisen voor bioequivalentieonderzoeken. Zo worden bijvoorbeeld ook de minimale plasmaconcentratie (C_{\min}), de piek-dalfluctuaties en een eventuele voedselinteractie in de beoordeling meegenomen. In zulke gevallen dient ook 'dose dumping', het in één keer vrijkomen van de gehele dosis, in vivo te worden uitgesloten.¹³

Generieken voor anti-epileptica

Voor verschillende anti-epileptica zijn er generieken op de Nederlandse markt. Een overzicht van de geregistreerde anti-epileptica die verkrijgbaar zijn op de Nederlandse markt is weergegeven in *Tabel 1*.

Voor een aantal geneesmiddelen, zoals carbamazepine en valproïnezuur, zijn verschillende formuleringen op de markt. Zo is carbamazepine beschikbaar als 'immediate release' (IR)- en 'controlled release' (CR)-tablet, en valproïnezuur als IR-, CR- en 'enteric coated' (EC)-formulering. Van alle verschillende formuleringen zijn ook generieken geregistreerd, die voldoen aan de eisen die eerder zijn weergegeven. Aangezien de farmacokinetiek van het werkzame bestanddeel en dus de effectiviteit/veiligheid wordt beïnvloed door de formulering, zal duidelijk zijn dat een IR-formulering niet zondermeer kan worden uitgewisseld met een CR- of EC-formulering, en een EC-formulering niet met een IR- of CR-formulering. Omzetting naar een gelijke formulering van hetzelfde werkzame bestand-

deel, bijvoorbeeld omzetting van Tegretol® op carbamazepine IR-generiek, en van de Tegretol® CR op de CR-generieken kan naar de mening van het CBG wél. Generieken van de in *Tabel 1* genoemde anti-epileptica zijn vrijwel allemaal geregistreerd op basis van de recente strenge normen. Een beperkt aantal (IR)-carbamazepine- en valproaatgenerieken zijn vóór 1986 geregistreerd, voordat de huidige normen ingang vonden. Deze middelen zijn derhalve niet bewezen strikt bio-equivalent. Hoewel er geen aanwijzingen zijn voor problemen met deze beperkte groep geneesmiddelen (zie *Tabel 2*), bestaat er voor deze geneesmiddelen een substitutiebeleid, dat bekend is bij de afleverend apotheker.^{14,15}

Praktijczorgen

Soms worden vanuit het veld zorgen geuit over de mogelijkheid dat op de Nederlandse markt generieke producten worden toegelaten die buiten de Europese Unie worden geproduceerd en/of waarvan de kwaliteit niet zou zijn gegarandeerd. Het CBG benadrukt dat voor deze generieke middelen (en overigens ook voor merkgeneesmiddelen die buiten de EU zijn geproduceerd) dezelfde eisen gelden met betrekking tot 'Good Manufacturing Practice' (GMP), GLP en GCP. De productieplaatsen buiten de EU worden op dezelfde wijze geïnspecteerd als de productieplaatsen binnen de EU, dit geldt zowel voor generieken als voor spécialités. Bovendien geldt voor generieke geneesmiddelen dat bioequivalentie met een in Nederland of de EU geregistreerd merkgeneesmiddel moet zijn aangetoond, voordat het CBG tot registratie overgaat. De kwaliteit van deze geïmporteerde generieke geneesmiddelen is dus vergelijkbaar met die van binnen de EU geproduceerde geneesmiddelen. Gevallen van overgevoeligheid voor bepaalde hulpstoffen in generieke producten kunnen voorkomen, maar zijn uitzonderingen.⁷

Onbekendheid met generieke geneesmiddelen en daardoor minder vertrouwen hierin is een bekend fenomeen. Dit fenomeen, mogelijk samen met verschil in vorm of kleur tussen generiek en merkgeneesmiddel kan bij patiënten en voorschrijvers leiden tot twijfels over gelijke werkzaamheid.⁴ Deze twijfels kunnen de acceptatie van generieke middelen door arts en patiënt beïnvloeden. Wanneer patiënten bovendien generieke middelen van verschillende herkomst na elkaar krijgen verstrekt, door een ander inkoopbeleid of een niet-continue levering, kunnen deze twijfels nog worden versterkt. Dit kan nadelige effecten hebben op de therapietrouw. Dit aspect verdient zeker de aandacht van de afleverende apotheker.

Een andere zorg die regelmatig wordt uitgesproken, is dat bioequivalentieonderzoek in de regel uitgevoerd wordt bij gezonde vrijwilligers en niet bij de patiëntendoelgroep.⁴ Het CBG twijfelt er niet aan dat de uitkomst van zo'n onderzoek ook van toepassing is op de patiëntendoelgroep. Uitgangspunt is dat wanneer de absorptie van de werkzame stof vanuit het *spécialité* en generiek gelijk is (ze zijn bioequivalent), verdere effecten bij patiënten met de betreffende aandoening, bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie, bij jongeren of ouderen ook gelijk zijn. Het gaat namelijk om effecten van de werkzame stof na opname in de bloedbaan. Dat bij individuele patiënten door verschillen in metabolisme, na opname plasmaspiegels kunnen verschillen doet daar niet aan af, immers dit gebeurt zowel bij de generiek als bij het *spécialité*. Generiek en *spécialité* blijven dus therapeutisch equivalent.

Een aantal generieke anti-epileptica is al geruime tijd op de markt, zoals carbamazepine en valproïnezuur. Carbamazepine was één van de eerste anti-epileptica waarover zorgen betreffende substitutie werden uitgesproken.¹⁶ Naar aanleiding van deze zorgen is in de Nederlandse carbamazepineproductinformatie ('Summary of Product Characteristics'; SPC) tussen 1991 en 1999 een waarschuwing opgenomen dat deze producten niet uitwisselbaar waren. Destijds heeft het CBG een farmacokinetisch en klinisch onderzoek laten uitvoeren, waarbij de 'oudere' carbamazepine-generieken zijn vergeleken met het merkgeneesmiddel Tegretol®.^{17,18} Uit dit onderzoek kwam naar voren dat de farmacokinetiek van carbamazepine en zijn metabolieten niet klinisch relevant verschillend was voor Tegretol® en de generieken. Tevens was er geen verschil in de subjectieve klachten en cognitieve functies van de patiënten bij het gebruik van de verschillende middelen. Naar aanleiding van deze gegevens is de waarschuwing ten aanzien van de carbamazepine-

generieken in 1999 weer komen te vervallen en uit de productinformatie gehaald.¹⁹ Op dit moment heeft het CBG ook geen aanwijzingen dat een waarschuwing voor het uitwisselen van carbamazepine gerechtvaardigd is en het CBG beschouwt alle carbamazepinegenerieken als therapeutisch equivalent aan het *spécialité*.

In de literatuur ontbreken betrouwbare gegevens over de mate waarin substitutie van anti-epileptica in Nederland in de praktijk problemen oplevert. Een in Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland uitgevoerde enquête gaf aan dat ongeveer 50% van de behandelende neurologen ten minste één keer een probleem had ondervonden dat mogelijk gerelateerd was aan het switchen naar een generiek. Het gerelateerde optreden van een epileptische aanval werd niet genoemd.²⁰ Tot 1 september 2007 ontving het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb 2.025 meldingen met een anti-epilepticum als verdacht geneesmiddel. Bij deze meldingen werd 25-maal een mogelijk verband met het wisselen van *spécialité* naar generiek middel gemeld. Het is geruststellend dat Lareb relatief weinig meldingen heeft ontvangen van problemen bij generieke uitwisseling van anti-epileptische geneesmiddelen. Desondanks dringt het CBG erop aan om, wanneer de werking van een generiek geneesmiddel niet naar verwachting is, dit te melden bij Lareb (www.lareb.nl). Alleen op deze manier kunnen voorschrijver, apotheker en/of patiënt bijdragen aan een optimale controle van generieke middelen en kunnen signalen opgepikt worden die daadwerkelijk op een praktisch probleem kunnen wijzen.

Een aantal onderzoeken is uitgevoerd naar de frequentie van terugswitchen van patiënten van generiek middel naar *spécialité*.^{21,22} Uit deze onderzoeken blijkt dat de mate van acceptatie van een generiek middel door patiënt, voorschrijver en apotheker bij het switchen een rol speelt. In een aantal artikelen wordt melding gemaakt van gevallen van verminderde blootstelling na omzetting van patiënten op een generiek anti-epilepticum.⁵ In andere artikelen worden resultaten van enquêtes die gericht zijn op problemen met generieke uitwisseling van anti-epileptica gepubliceerd.^{20,23-25} Hoewel deze enquêtes het gevoel van veel betrokkenen verwoorden, leveren ze echter geen bewijs voor daadwerkelijke verschillen en een causaal verband tussen generieke omzetting en bijvoorbeeld het optreden van een epileptische aanval. Het CBG is van mening dat dit soort onderzoeken geen goede maat levert voor de kwaliteit van een generiek geneesmiddel. Om de impact van acceptatie op de beoordeling van

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het optreden van een epileptische aanval bij patiënten die behandeld worden met anti-epileptica kan vele oorzaken hebben, zoals therapieontrouw, farmacokinetische interacties of een verhoogde gevoeligheid voor een epileptische aanval door niet-epileptogene comedicaatie.
2. Wanneer bij het switchen naar een generiek anti-epilepticum de aanvalsfrequentie of het aanvalspatroon verandert, lijken bovengenoemde oorzaken of het gebrek aan acceptatie van de generiek met als gevolg gebrekkige therapietrouw meer aannemelijk. Mogelijke farmacologische verschillen tussen de producten wordt als verklaring onwaarschijnlijk geacht.
3. Bij het switchen van product is voorlichting door de afleverende apotheker aanbevelenswaardig ter voorkoming van therapietrouwproblemen.
4. Indien er echter een vermoeden bestaat van generiekgerelateerde bijwerkingen, worden voorschrijvers en apothekers dringend verzocht dit te melden aan Lareb (www.lareb.nl), zodat het CBG, indien noodzakelijk, passende maatregelen kan treffen.

het effect te evalueren, is een gerandomiseerde en vooral geblindeerde onderzoeksoepzet noodzakelijk.

Andere oorzaken

Gesteld kan worden dat op dit moment het overtuigende bewijs in de literatuur en in de database van Lareb voor regelmatig terugkerende problemen bij generieke uitwisseling van anti-epileptica ontbreekt. Wanneer zich ongewenste effecten voordoen bij het switchen naar een gelijkwaardig product dient sterk rekening te worden gehouden met andere verklaringen dan het switchen naar een generiek of tussen generieken. Een belangrijke factor is veranderde therapietrouw in de tijd, soms als gevolg van het voorgeschreven krijgen van een generiek dat men niet 'vertrouwt'.²⁶ Verder kunnen een veranderde gevoeligheid voor een epileptische aanval door epileptogene comedicaatie²⁷ en farmacokinetische interacties met nieuwe of gestopte geneesmiddelen een rol spelen. Carbamazepine is bijvoorbeeld gevoelig voor remming van cytochroom P450 3A4, valproïnezuur voor UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7, en fenytoïne voor cytochroom P450 2C9.²⁸⁻³⁰

Verder hebben deze anti-epileptica nog een enzym-inducerend effect, wat het voorspellen van dit soort farmacokinetische interacties, zeker wanneer anti-epileptica worden gecombineerd, complexer maakt. Van lamotrigine is een interactie bekend met anti-conceptiva, die periodeafhankelijk is; tevens wordt de farmacokinetiek van lamotrigine sterk beïnvloed door zwangerschap.³¹⁻³⁵

In een recent artikel van Handoko et al. werd aangetoond dat patiënten die naast hun normale anti-epileptische medicatie meerdere niet-anti-epileptische geneesmiddelen startten een 5-maal grotere kans

hadden op een aan epilepsie gerelateerde ziekenhuisopname.³⁶ Veranderingen in anti-epilepsiemedicatie, zoals generieke uitwisseling, waren daarentegen bij dit onderzoek niet gerelateerd aan epilepsiegerelateerde ziekenhuisopnames.

Conclusie

Naar de mening van het CBG zijn de bioequivalentienormen zodanig dat het switchen naar een generiek anti-epilepticum op farmacologische gronden veilig is en therapeutische equivalentie gewaarborgd. Het switchen als zodanig lijkt dan ook geen voor de hand liggende farmacologische verklaring te bieden voor die gevallen waarbij aanvalsfrequentie of het aanvalspatroon tijdens de behandeling veranderen. Andere oorzaken lijken meer voor de hand te liggen, zoals gebrek aan acceptatie van de generiek met als gevolg gebrekkige therapietrouw. Hierbij is de vraag of therapietrouw gediend is bij het frequent wisselen van generiek, zoals nu in de praktijk kan voorkomen. Daarnaast kunnen ook farmacokinetische interacties of een verhoogde gevoeligheid voor een epileptische aanval door niet-epileptogene comedicaatie een rol spelen.

Referenties

1. *Epilepsie Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling. Herziene, tweede versie, januari 2006. Werkgroep Richtlijnen Epilepsie. Samengesteld door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Te raadplegen op: <http://www.neurologie.nl/richtlijnen> (3 januari 2008).*
2. *Welty TE. Pharmacy and generic substitution of antiepileptic*

- drugs: missing in action? *Ann Pharmacother* 2007;41:1065-8.
3. Berg MJ. What's the problem with generic antiepileptic drugs? A call to action. *Neurology* 2007;68:1245-6.
 4. Heany DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol* 2007;6:465-8.
 5. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, Gapany SR, Cloyd JC. Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004;63:1494-6.
 6. Makus KG, McCormick J. Identification of adverse reactions that can occur on substitution of generic for branded lamotrigine in patients with epilepsy. *Clin Therapeut* 2007;29:334-41.
 7. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. *Seizure* 2006;15:165-76.
 8. Temples T. Géén substitutie. *Pharm Weekbl* 2007;10:25.
 9. Goor P. Wél substitutie. *Pharm Weekbl* 2007;12:8.
 10. Liow K, Barkley GL, Pollard JR, Harden CL, Bazil CW. Position statement on the coverage of anticonvulsant drugs for the treatment of epilepsy. *Neurology* 2007;68:1249-50.
 11. Maliepaard M, Lekkerkerker F. Een Babylonische spraakverwarring. CBG over het verschil tussen generieke uitwisseling en generieke substitutie. *Pharm Weekbl* 2006;15:516-7.
 12. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. London; 26 juli 2001. Te raadplegen op: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/140198en.pdf> (3 januari 2008)
 13. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for guidance on the investigation on modified release oral and transdermal dosage forms: section II (Pharmacokinetic and clinical evaluation). CPMP/EWP/280/96. London; 28 juli 1999. Te raadplegen op: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/028096en.pdf> (3 januari 2008)
 14. Problemen bij substitutie. Lareb, maart 2005. www.lareb.nl/documents/mt_substitutie.pdf (14 januari 2008)
 15. KNMP. Handleiding geneesmiddelen substitutie. september 2006. Te raadplegen op: <http://www.knmp.nl/bedrijfsvoering/juridische-zaken/substitutie/> (3 januari 2008)
 16. For and against generic prescribing. *Drug Ther Bull* 1987;25:93-5.
 17. Olling M, Mesinga, TT, Barends DM, Groen C, Lake OA, Meulenbelt J. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Biopharm Drug Dispos* 1999;20:19-28.
 18. Aldenkamp AP, Rentmeester T, Hulsman J, Majoie M, Doelman J, Diepman L, et al. Pharmacokinetics and cognitive effects of carbamazepine formulations with different dissolution rates. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:185-92.
 19. Vervallen waarschuwing. *Geneesmiddelen Bulletin* juli 1999.
 20. Krämer GJ, Steinhoff BJ, Feucht M, Pfäfflin M, May TW. Experience with generic drugs in epilepsy patients: an electronic survey of members of the German, Austrian and Swiss branches of the ILAE. *Epilepsia* 2007;48:609-11.
 21. Herings R, Van den Boogaard C, Erkens J. Inzicht ontbreekt in gevolgen substitutie. *Pharm Weekbl* 2006;8:270-1.
 22. Andermann F, Duh MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes. *Epilepsia* 2007;48:464-9.
 23. Wilner AN. Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behav* 2004;5:995-8.
 24. Berg MJ, Gross RA. Physicians and patients perceive that generic drug substitution of anti-epileptic drugs can cause breakthrough seizures - results from a U.S. survey. First North American Regional Epilepsy Congress: 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California. Abstract 2.105.
 25. Markus K. Generic substitution of antiepileptic drugs - preliminary observational reports of lamotrigine switching in Canada. First North American Regional Epilepsy Congress: 60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society; December 1-5, 2006; San Diego, California. Abstract 2.219.
 26. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav* 2002;3:338-42.
 27. Diemont WL, Van Puijenbroek EP, Hekster YA. Medicamenten en epilepsie. Bijwerkingen van anti-epileptica en convulsies als bijwerkingen. *Pharm Weekbl* 2002;14:494-9.
 28. Kerr BM, Thummel KE, Wurden CJ, Klein SM, Kroetz DL, Gonzalez FJ, et al. Human liver carbamazepine metabolism. Role of CYP3A4 and CYP2C8 in 10,11-epoxide formation. *Biochem Pharmacol* 1994;47:1969-79.
 29. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochem Pharmacol* 2003;65:1441-9.
 30. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P450 2C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:525-38.
 31. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Research* 2001;47:151-4.
 32. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rimmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002;59:251-5.
 33. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003;61:570-1.
 34. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004;62:292-5.
 35. De Haan GJ, Edelbroek P, Segers J, Engelsman M, Lindhout D, Dévilé-Notschaele M, et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: A monotherapy study. *Neurology* 2004;63:571-3.
 36. Handoko KB, Zwart-van Rijkom JE, Hermens WA, Souverein PC, Egberts TC. Changes in medication associated with epilepsy-related hospitalisation: a case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:189-96.